

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



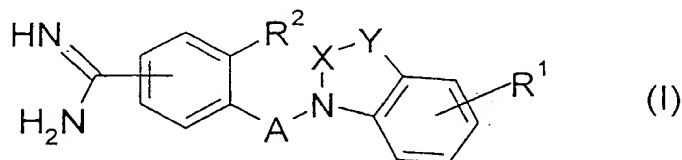
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

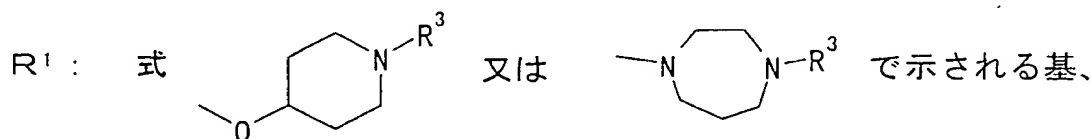
| | | |
|--|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07D 417/12, 417/04, 401/12, 401/04, 243/12, A61K 31/445, 31/54, 31/47</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO99/37643</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月29日(29.07.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00276</p> <p>(22) 国際出願日 1999年1月25日(25.01.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/12970 1998年1月26日(26.01.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 平山復志(HIRAYAMA, Fukushi)[JP/JP] 古塩裕之(KOSHIO, Hiroyuki)[JP/JP] 石原 司(ISHIHARA, Tsukasa)[JP/JP] 貝沢弘行(KAIZAWA, Hiroyuki)[JP/JP] 片山直子(KATAYAMA, Naoko)[JP/JP] 谷内由太(TANIUCHI, Yuta)[JP/JP] 松本祐三(MATSUMOTO, Yuzo)[JP/JP] 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP)</p> | <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | |
| <p>(54)Title: NOVEL BENZENE-FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVES OR SALTS THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 新規なベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Benzene-fused heterocyclic derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, wherein each symbol has the following meaning: R¹: (a) or (b); A: -CH=CR⁴-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -NR⁵-CO-CH₂- or -O-CH₂-CH₂-; X: a bond, -CO-, -CO-O- or -SO₂-; Y: lower alkylene, -NR⁶-CO-, -CH₂-NR⁶-CO-, -NR⁶-(lower alkylene) or -CR⁷=CH-; R²: hydrogen or lower alkyl, or forming -CH=CH-. Because of having anticoagulant effects based on inhibition of activated blood coagulation factor X, these compounds are useful as blood anticoagulants or preventives/remedies for diseases induced by thrombosis or embolism.</p> | | |

(57)要約

下記一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩。



(但し、上記式中の各記号は、夫々下記の意味を有する。



A: 式-CH=CR⁴-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -NR⁵-CO-CH₂-

又は-O-CH₂-CH₂-で示される基、

X: 結合、式-CO-, -CO-O-又は-SO₂-で示される基、

Y: 低級アルキレン、式-NR⁶-CO-, -CH₂-NR⁶-CO-, -NR⁶-低級アルキレ

ン-又は-CR⁷=CH-で示される基、

R²: 水素原子又は低級アルキル、又は一体となって-CH=CH-を形成)

活性化血液凝固第X因子の阻害に基づく抗凝固作用を有し、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である化合物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

新規なベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第Ⅹ因子阻害剤として有用なベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩に関する。

背景技術

近年、生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性はますます高まっている。

抗凝固療法は、線溶療法および抗血小板療法とともに血栓症の治療および予防における内科的治療法の一端を担っており（総合臨床41：2141-2145, 1989）、特に、血栓症の予防に用いられる抗凝固剤は長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。

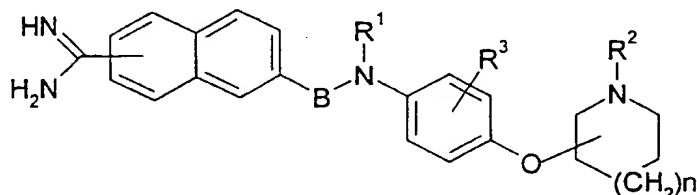
しかしながら、唯一の経口抗凝固剤として世界中に繁用されるワルファリンカリウムは、その作用機序に基づく特性から抗凝固能のコントロールが難しく（J. Clinical Pharmacology 32, 196-209, 1992及びN. Eng. J. Med. 324 (26) 1865-1875, 1991）、臨床的には非常に使用しづらい薬剤である。

トロンビン（凝固の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司り、血小板の活性化および凝集にも深く関与することが知られている（松尾 理編 T-PAとPro-U K, 学際企画, pp5-40 血液凝固, 1986））。しかしながら、現在のところ、経口投与でのbioavailabilityの低さ、安全性の問題から（Biomed. Biochim. Acta 44, 1201-1210, 1985）、経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市されていない。

一方、活性化血液凝固第Ⅹ因子は、外因系および内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するKey Enzymeであり、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的でかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある（THROMBOSIS RESEARCH (19), 339-349, 1980）。

活性化血液凝固第Ⅹ因子阻害作用を示す化合物としては、アミジノナフチルベンゼン誘導体又

はその塩が知られており（特開平5-208946号、Thrombosis Haemostasis 71 (3), 314-319, 1994及びThrombosis Haemostasis 72 (3), 393-396, 1994）、また、WO96/16940号には、下記一般式で示されるアミノナフチル誘導体又はその塩が開示されている。



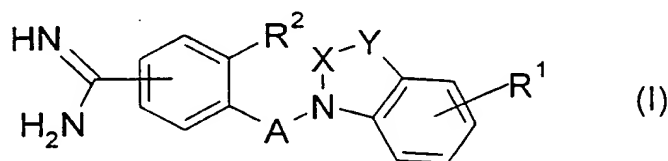
（式中、B：低級アルキレン又はカルボニル、 R^1 ：水素原子又は式 $-A-W-R^4$ で示される基（A： $-CO-$ で示される基等、W：単結合又は式 $-NR^5-$ で示される基（ R^5 ：水素原子、カルバモイル等）、 R^4 ：水酸基、低級アルコキシ等）、 R^2 ：低級アルキル、 R^3 ：水素原子、ハロゲン原子等、 $n=0$ 又は1）

上述の通り、活性化血液凝固第X因子阻害剤は、抗凝固療法において、トロンビン阻害剤よりも効率的でかつ、特異的な凝固系の阻害を期待できる。

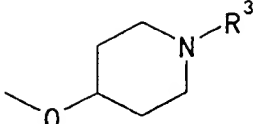
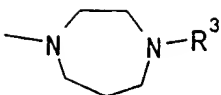
従って、上記公知化合物とは化学構造が異なり、経口投与が可能であって、更に優れた効果を有する、選択的活性化血液凝固第X因子阻害剤の創製が切望されている。

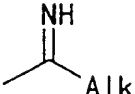
発明の開示

本発明者等は、下記一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬組成物、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤に関する。



（但し、上記式中の各記号は、夫々下記の意味を有する。

R^1 : 式  又は  で示される基、

R^3 : 水素原子又は式  で示される基、

Alk: 低級アルキル、

A: 式 $-\text{CH}=\text{CR}^4-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^5-\text{CO}-\text{CH}_2-$

又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ で示される基、

X: 結合、式 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ で示される基、

Y: 低級アルキレン、式 $-\text{NR}^6-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^6-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6$ -低級アルキレン- 又は $-\text{CR}^7=\text{CH}-$ で示される基、

R^2 、 R^4 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル、又は一体となって $-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成

R^5 : 水素原子又は低級アルキル、

R^6 : 水素原子又はカルボキシル若しくは低級アルキル- $\text{O}-\text{CO}-$ で置換されていてもよい低級アルキル、

R^7 : 水素原子、カルボキシル又は低級アルキル- $\text{O}-\text{CO}-$)

以下、本発明化合物 (I) について詳細に説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1~6 の直鎖又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数 1~4 の低級アルキルであり、より好ましくはメチル及びエチルである。「低級アルキレン」としては、好ましくは炭素数 1~3 のアルキレンであり、より好ましくはメチレンである。又、「結合」は、その基が存在せず両脇の基が直接結合していることを意味する。

なお、本発明化合物 (I) には、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。さらに、本発明化合物 (I) は不

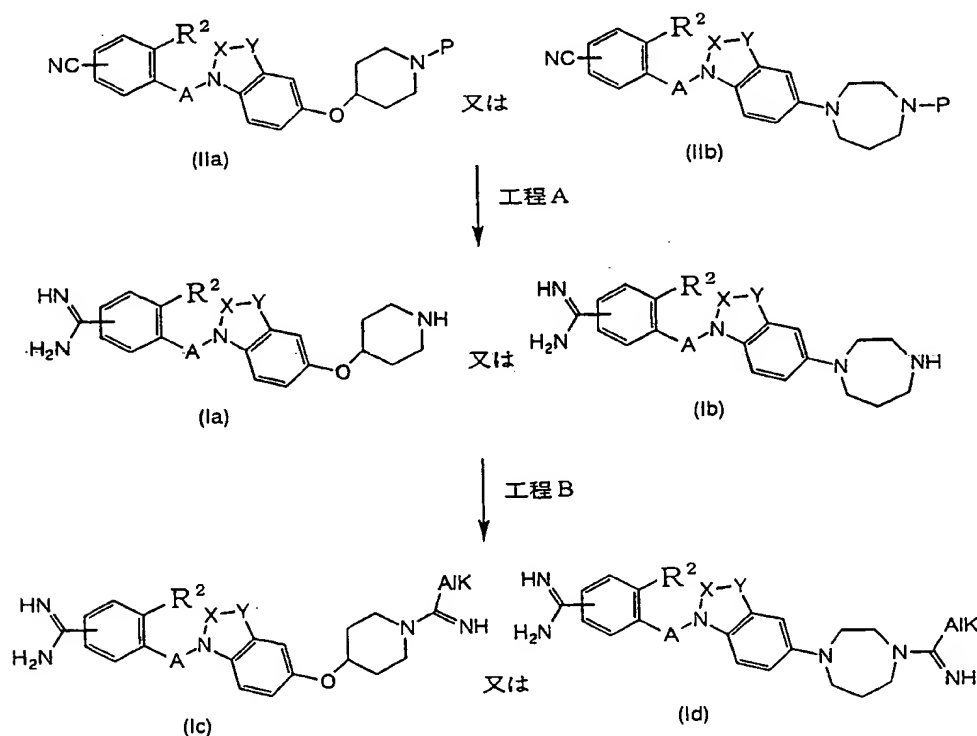
斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

また、本発明化合物 (I) は、酸付加塩を形成する場合があります、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であれば特に制限はないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩、或いはアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明には、本発明化合物 (I) 及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

なお、当然のことながら、本発明は後記実施例に記載された化合物に限定されるものでなく、一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩の全てを包含するものである。

(製造法)

以下、本発明化合物 (I) の代表的な製造法を説明する。



(式中、A、 R^2 、A1k、X及びYは前記の意味を有し、Pはアミノの保護基を意味する。)

Pに例示されるアミノの保護基としては、通常、例えば、低級アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、アシル、低級アルキル、アラルキル、スルホニル等が挙げられる。

「アラルキル」とは、低級アルキルの任意の1～2以上の水素原子がアリールで置換された基を意味し、具体的には、アリールをフェニルとして例示すれば、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、1-メチル-2-フェニルプロピル等が挙げられる。また、アシルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

[工程A]

本発明化合物中、 R^3 が水素原子である化合物(1a)、(1b)は、以下(i)～(iii)に掲げる方法により合成することができる。

(i) ニトリルをイミデートに変換した後、アミンと縮合させる方法：

ニトリル体(11a)、(11b)に塩酸ガス存在下、メタノールやエタノール等のアルコールを-40℃乃至0℃で作用させ、イミデートに変換した後、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等を用いることができる。

(ii) ニトリルを、チオアミドを経由してチオイミデートに変換し、アミンと縮合させる方法：

まず、ニトリル体(11a)、(11b)にメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等の有機塩基の存在下で硫化水素を作用させ、又はニトリル体(11a)、(11b)に塩化水素の存在下でジチオリン酸 α 、 σ -ジエチルを作用させ、チオアミド体に誘導する。

次いで、前記チオアミド体にヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の低級アルキルハロゲン化物を反応させ、チオイミデート体に変換し、アンモニア、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等のアミン又はアミン塩を反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等を用いることができる。

(iii) ニトリルにアミン、アミン塩、金属アミド、グルニャール試薬を直接付加させる方法：

ニトリル体(11a)、(11b)にアンモニア、塩化アンモニウムとアンモニア、チオシアン酸アンモニ

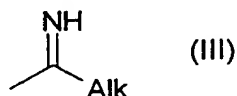
ウム、チオシアン酸アルキルアンモニウム、 $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$ 、 NaNH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NMe}$ 、 gBr 等の試薬を付加させる。

前記反応は、適当な溶媒中で又は無溶媒で行うことができ、溶媒としては、クロロホルム、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。

また、水素化ナトリウム等の塩基又は塩化アルミニウム、p-トルエンスルホン酸等の酸を触媒として添加することにより、反応が著しく加速される場合がある。なお、反応は冷却乃至室温乃至加温下で行うことができる。ニトリルをアミノに変換する反応中において、Pに例示されるアミノの保護基が切断されない場合がある。その場合には、更にその保護基を切断するのに適した方法で、例えば、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性条件下で、切断することにより本発明化合物(1a)、(1b)を得ることができる。

〔工程B〕

本発明化合物中、 R^3 が下記一般式(III)で示される基である化合物(1c)、(1d)は、塩基存在下において、前記工程Aで製造される本発明化合物中(1a)、(1b)に対し、イミデート化合物を反応させることにより、合成することができる。



前記反応は、冷却下乃至加熱下で行うことができ、溶媒としては、水、エタノール、プロパノール等の炭素数が1~4のアルコール類、あるいはジエチルエーテル等の脂肪族エーテル類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒又はこれらの混合溶媒等を用いることができる。

また、塩基としては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。

また、化合物(1a)~(1d)に低級アルキル- $\text{O}-\text{CO}-$ が結合している場合には、必要に応じ通常の加水分解を、塩基性条件下、酸性条件下あるいは中性条件下に行うことができる。塩基性条件下では、用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられ、酸性条件下では、用いる酸としては塩酸、硫酸、三塩化ホウ素等のルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中性条件下ではヨウ化

リチウム、臭化リチウム等のハロゲンイオン、チオール及びセノールのアルカリ金属塩、ヨードトリメチルシラン、及びエステラーゼのような酵素が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、水、アルコール（例えばメタノール、エタノール）、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド、ギ酸、酢酸ピリジン、ルチジン、コリジン等が用いられる。上記の常用の溶媒は水との混合物としてもよい。

反応は通常室温にて進行するが、氷冷下にて行う必要があるもの、あるいは加熱を要するものもあり、常法により適宜選択して行う。

本発明化合物 (I) の製造に用いられる原料化合物は、公知の方法を用いて常法により適宜製造することができる。

このようにして製造された本発明化合物は、周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができ、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物が不斉炭素原子を有する場合には光学異性体が存在するが、これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、活性化血液凝固第X因子を特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。

適応する上記疾病としては、脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (TIA)、くも膜下出血 (血管れん縮) 等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工血管術後及び人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCR術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病等が挙げられる。

また、本発明化合物の活性化血液凝固第X因子阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての可能性が示唆される。

(特開平6-227971号)。

なお、本発明の化合物の優れた活性化血液凝固第X因子阻害活性については、以下に示す試験方法により確認された。

1) ヒト活性化血液凝固第X因子凝固時間測定法

ヒト活性化血液凝固第X因子(コスモバイオ社)を0.05Mトリス塩酸緩衝液(pH=7.40)に溶解し、0.05単位/mlを作成する。3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて採血し、3000rpmで10分の遠心処理により分離したヒト血漿90 μ lおよび生理食塩水にて溶解希釈した薬剤10 μ l、上記活性化血液凝固第X因子溶液50 μ lを添加、37 $^{\circ}$ Cにて3分間保温し、20mM CaCl₂溶液100 μ lを添加し凝固時間の測定を行なった。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。凝固時間2倍延長用量(CT2と略す)は、薬剤の代わりに生理食塩水10 μ lを添加した場合の凝固時間をもとに算出した。その結果、本発明化合物は強い活性を示した。本発明化合物の中には、CT2値が30nMを示す化合物があった。

2) ウシトロンビン凝固時間測定法

ヒトフィブリノーゲン(凍結乾燥剤、シグマ社)を0.05Mトリス塩酸緩衝液(pH=7.40)に溶解し、6mg/mlを作成する。ウシトロンビン(500IU/vial、持田製薬)を生理食塩水にて溶解し各種濃度のトロンビン溶液を作成する。上記フィブリノーゲン溶液100 μ lに対し、生理食塩水を100 μ l添加し37 $^{\circ}$ Cにて3分間保温後、上記トロンビン溶液100 μ lを添加し凝固時間の測定を行い、約20秒で凝固するトロンビン濃度を決定した。次に上記フィブリノーゲン溶液100 μ lに対し、生理食塩水にて希釈した薬剤を100 μ l添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。凝固時間2倍延長用量(CT2と略す)は生理食塩水100 μ lを添加した場合の凝固時間をもとに算出した。その結果、本発明化合物は活性を示さないか、又は弱い活性しか示さなかった。

以上1)及び2)の測定の結果、本発明化合物は、ヒト活性化血液凝固第X因子を特異的に阻害し、低濃度で凝固時間を延長し、優れた抗血液凝固作用を示すことが確認できた。

3) マウスを用いた ex vivo での凝固時間測定法(静脈内投与)

12時間以上絶食した雄性ICRマウス(20-30g、SLC社)に対し、生理食塩水にて溶解した薬剤を尾静脈より単回投与し、1分後にジエチルエーテル麻酔下で、後大動脈より3.

8%クエン酸ナトリウム1/10容にて0.6ml採血し、3000rpm10分の遠心処理により血漿を分離した。この血漿を用いて以下a)及びb)の方法に従い、外因系凝固時間(PT)および内因系凝固時間(APTT)の測定を行った。

a) 外因系凝固時間(PT)

組織トロンボプラスチン(54mg/vial、凍結乾燥製剤、オルソ社)を蒸留水2.5mlに溶解し37℃にて予備加温した。上記血漿50μlを37℃にて1分間加温し、上記トロンボプラスチン溶液50μlを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。薬剤の代わりに生理食塩水50μlを添加した場合の凝固時間をコントロールとし、このコントロールを1としたときの相対値で薬剤の活性を示した。その結果、本発明化合物は高い活性を示した。

b) 内因系凝固時間(APTT)

活性トロンボファックス(オルソ社)50μl、上記血漿50μlを37℃にて3分間加温し、あらかじめ37℃にて予備加温した20mM CaCl₂溶液50μlを添加し凝固時間の測定を行った。凝固時間の測定にはAmelung社KC4Aを使用した。薬剤の代わりに生理食塩水を投与した場合の凝固時間をコントロールとし、このコントロールを1とした時の相対値で薬剤の活性を示した。なお、抗凝固作用の用量依存性および経時変化に関しても、投与用量あるいは採血時間を変更し同様の方法にて検討した。本試験の結果、本発明化合物は経口投与において良好な凝固時間の延長作用が認められた。

4) マウスを用いた ex vivo での凝固時間測定法(経口投与)

上記3)の試験で尾静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し30分後に採血した他は、上記3)の試験と同様に行った。本試験の結果、本発明化合物は、経口投与においても凝固時間の延長作用が認められた。本発明化合物の中には100mg/kgにおいてPT値を4倍延長する化合物があった。

一般式(I)で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮

して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。

このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば蔗糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至溶解補助剤を含有していてもよい。

錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤・懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば主注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶

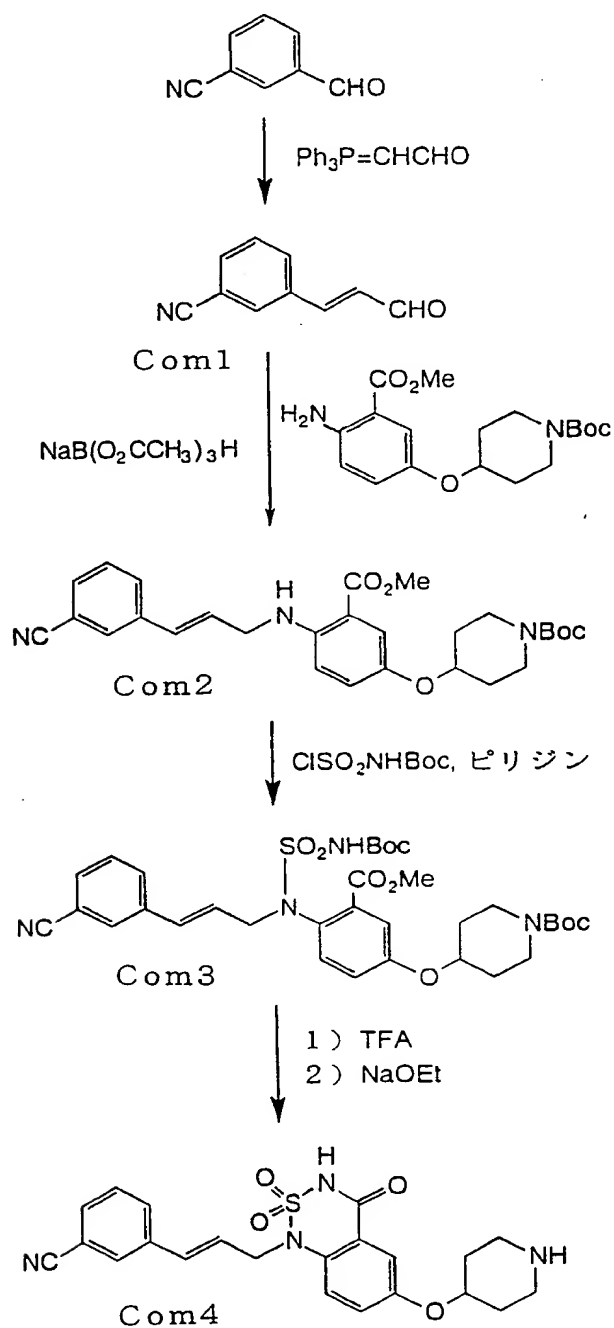
化剤例えば高分子（ハイドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL、S、商品名；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。

更に必要により、可溶性の塩にする方法、サイクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用できる。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる（「最近の製剤技術とその応用」、内海勇ら、医薬ジャーナル157-159（1983）及び「薬学モノグラフNo. 1、生物学的利用能」、永井恒司ら、ソフトサイエンス社、78-82（1988））。このうち、好ましくは、薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用される（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明化合物の製造例を掲げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれており、これらの化合物の製造方法を参考例として説明する。

参考例



(1) 3-シアノベンズアルデヒド1. 8 g、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド4. 2 gを用いて常法の付加反応を行うことにより、(E)-3-シアノシンナムアルデヒド(Com1) 1. 27 gを得た。

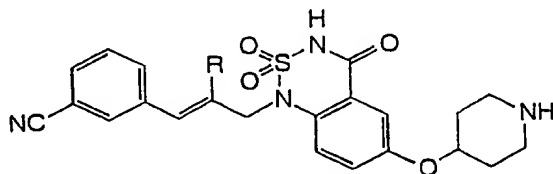
(2) Com1 (1.27 g)、メチル 5-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]アントラニレート 2.84 gを、ソディウムトリアセトキシボロヒドリドを用い、常法の還元的アミノ化反応を行うことにより、メチル 5-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]-N-[(E)-3-(3-シアノフェニルアリル)]アントラニレート (Com2) 4.06 gを得た。

(3) Com2 (2.0 g)、*t*-ブチル (クロロスルホニル)カルバメート 1.78 gを、ピリジンを経過して用い、常法のアシル化反応を行うことにより、メチル 5-[(1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)オキシ]-N-(*t*-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-[(E)-3-(3-シアノフェニルアリル)]アントラニレート (Com3) 2.77 gを得た。

(4) Com3 (2.0 g)の保護基をTFAを用いて除去した後、ナトリウムエトキシドを用いた環化反応を行うことにより、1-[(E)-3-(3-シアノフェニルアリル)]-6-(4-ピペリジルオキシ)-1*H*-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3*H*)-オン 2,2-ジオキシド (Com4) を1.4 g得た。

同様にして以下の化合物を得た。

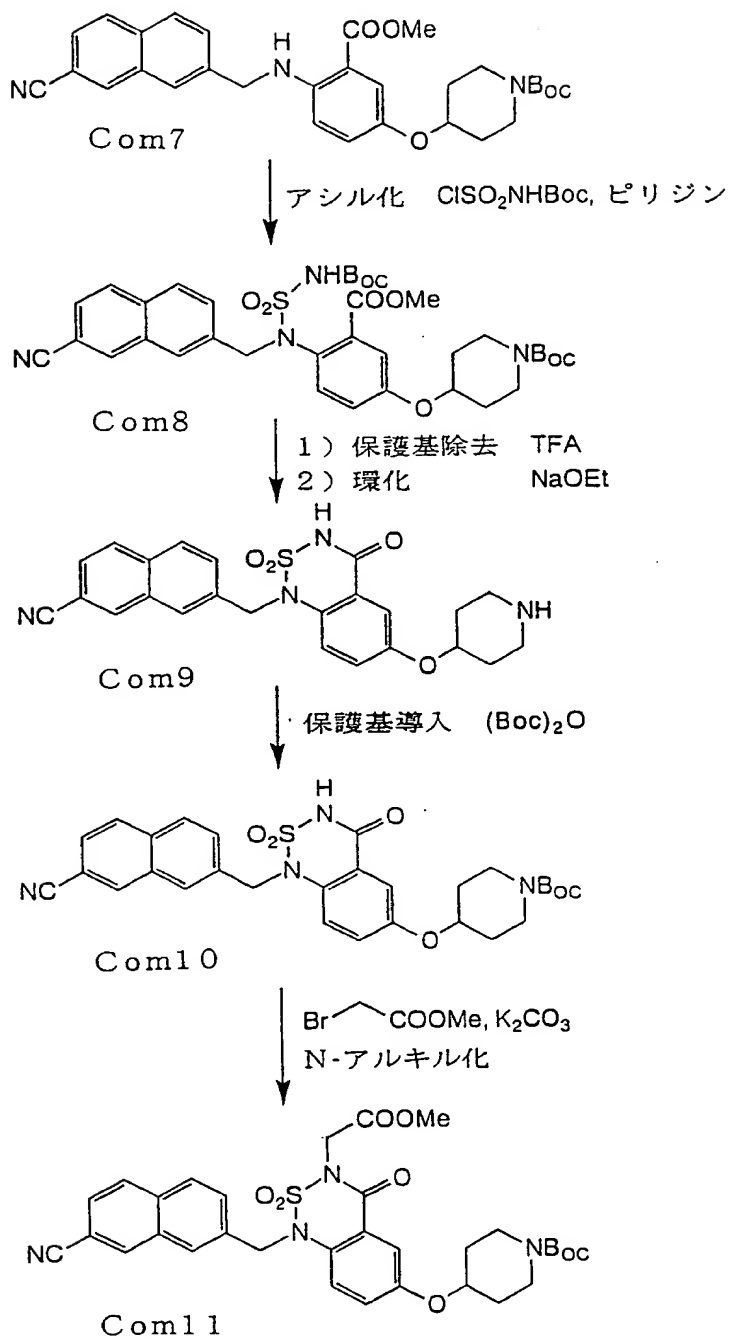
表1



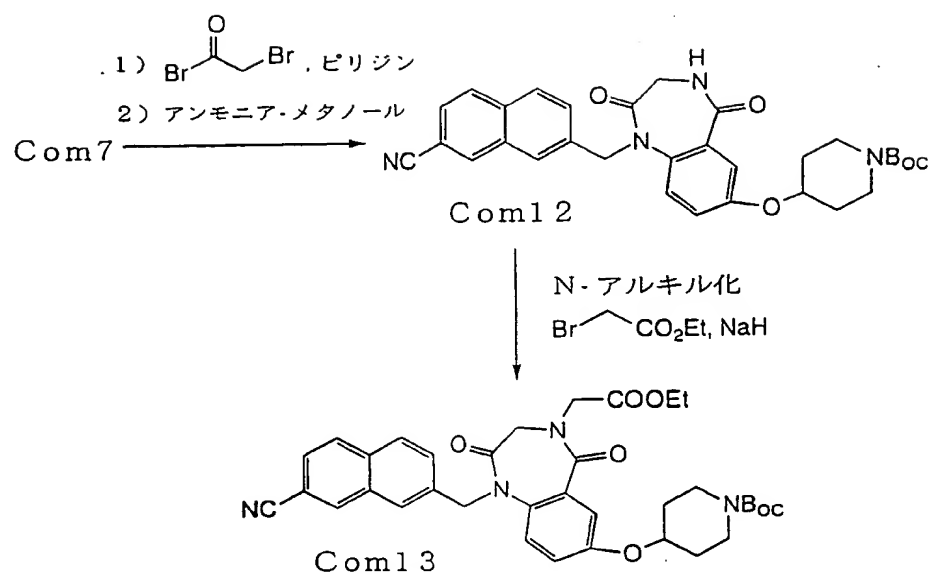
| Com | R |
|-----|----|
| 5 | Me |
| 6 | Et |

上記以外の原料化合物を以下のフローチャートに従って、常法によって製造した。

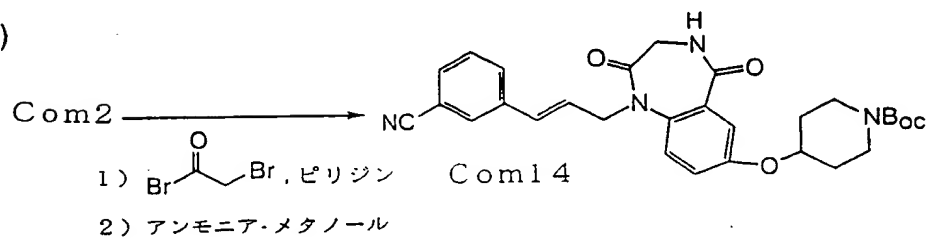
(A)

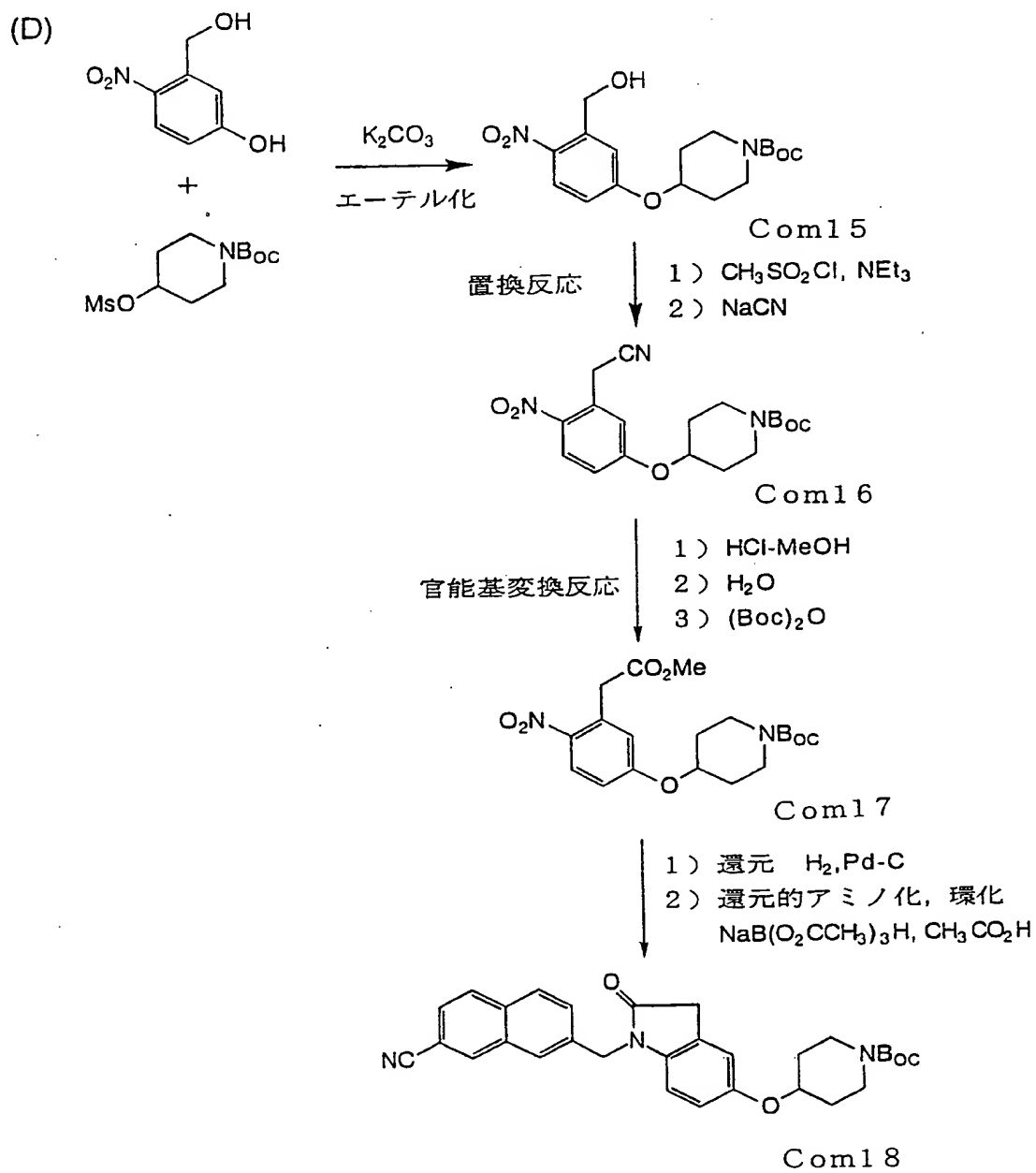


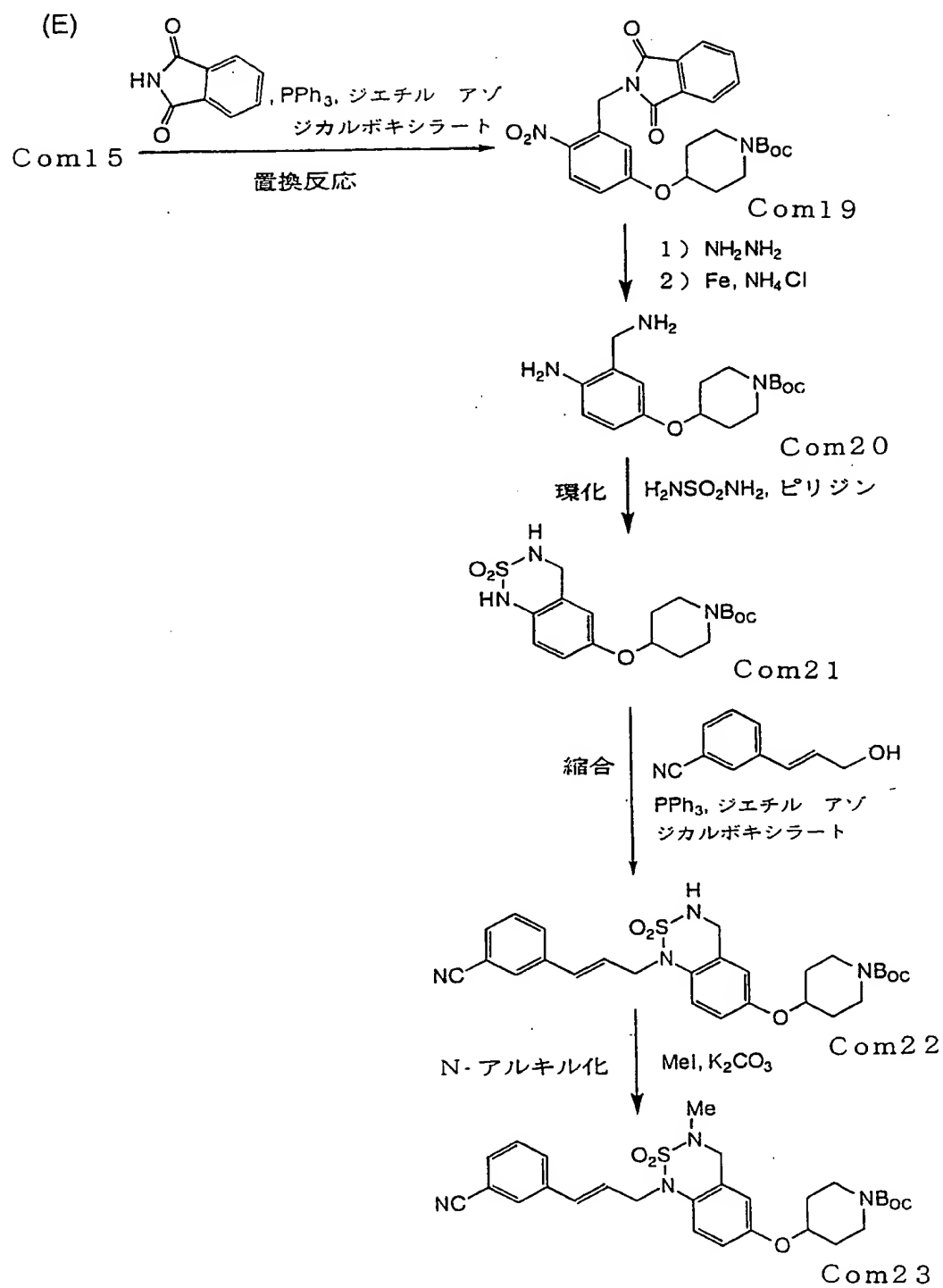
(B)



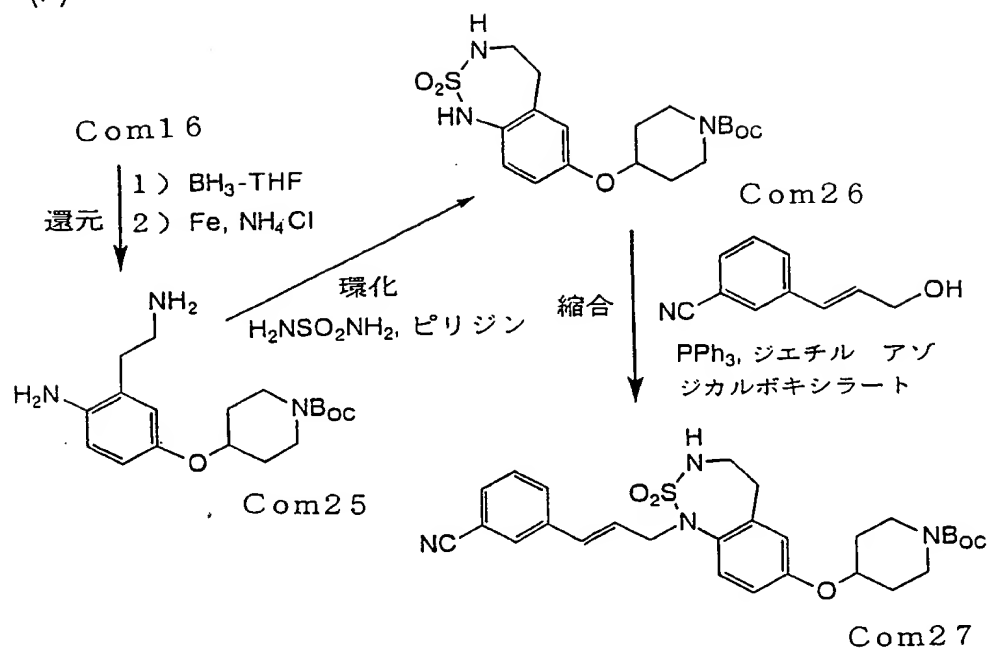
(C)



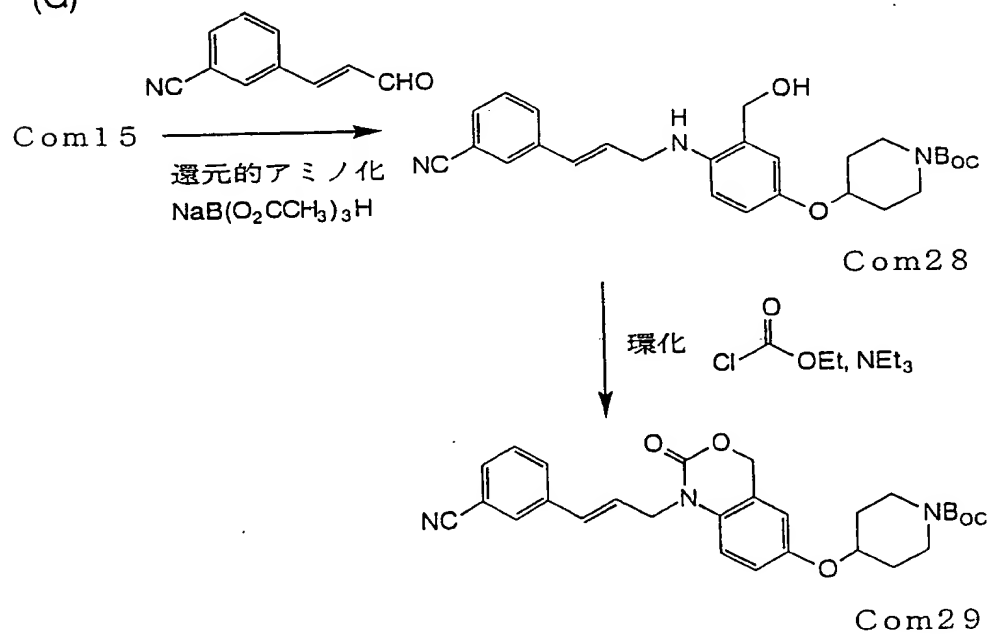




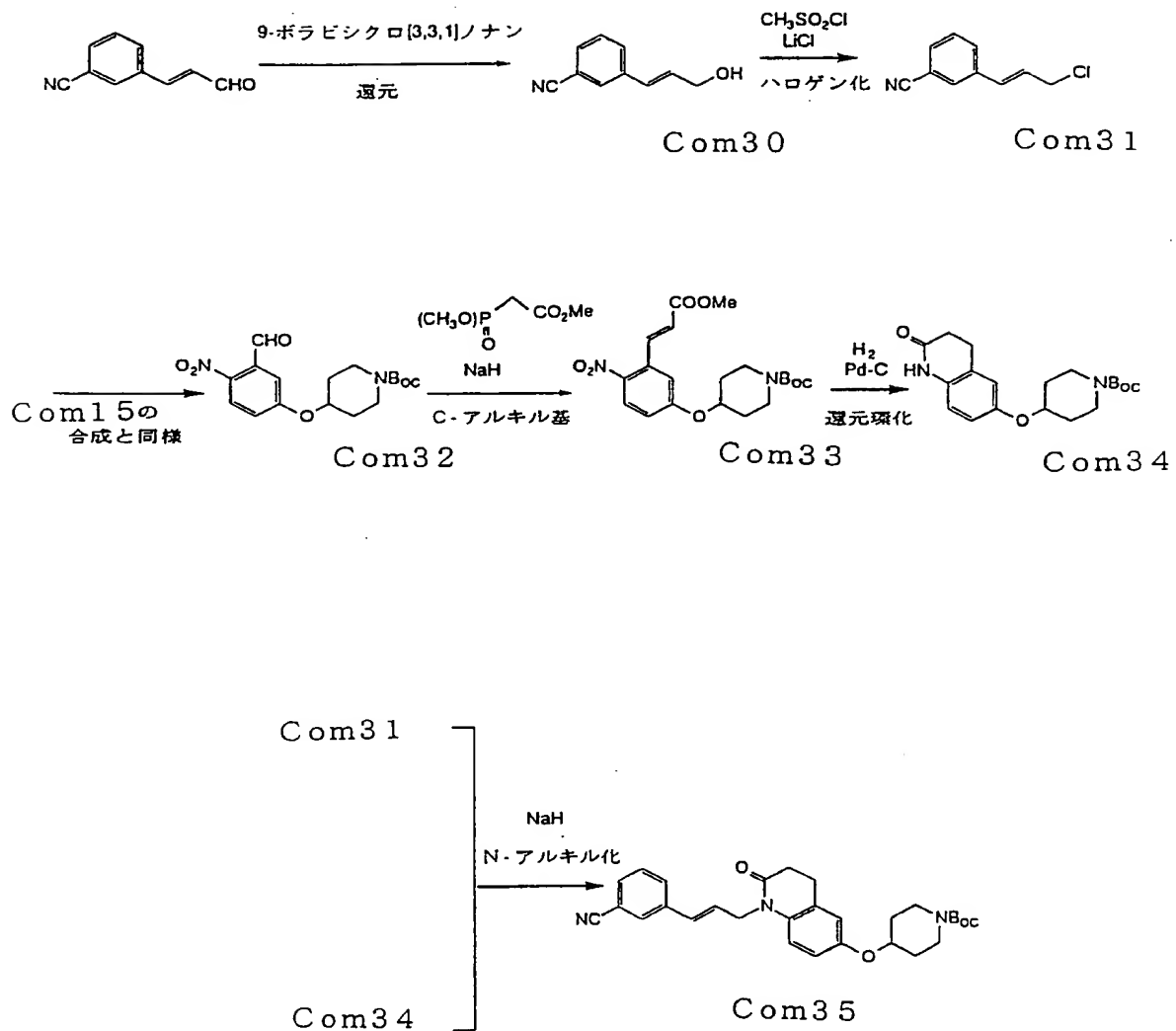
(F)



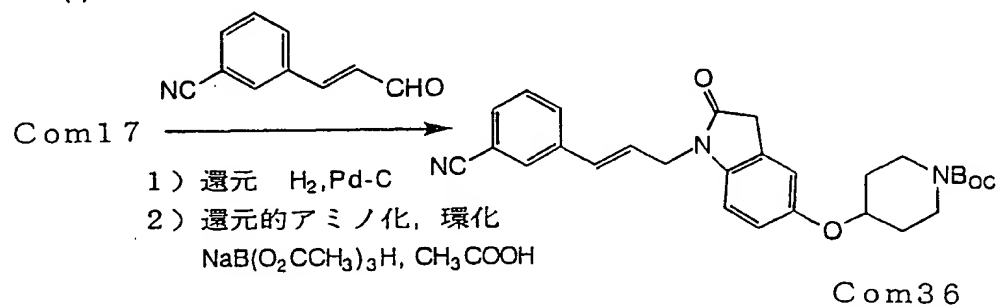
(G)



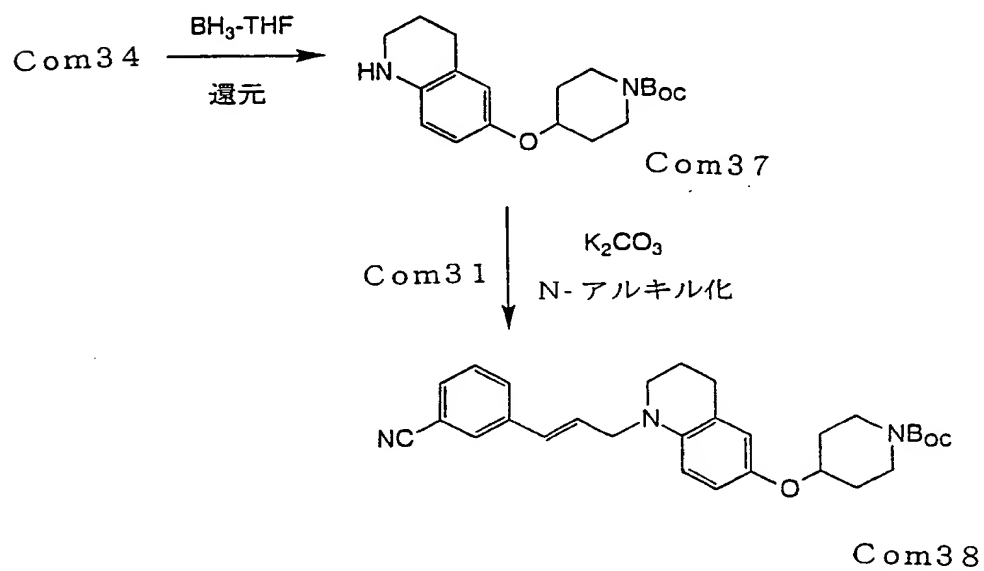
(H)



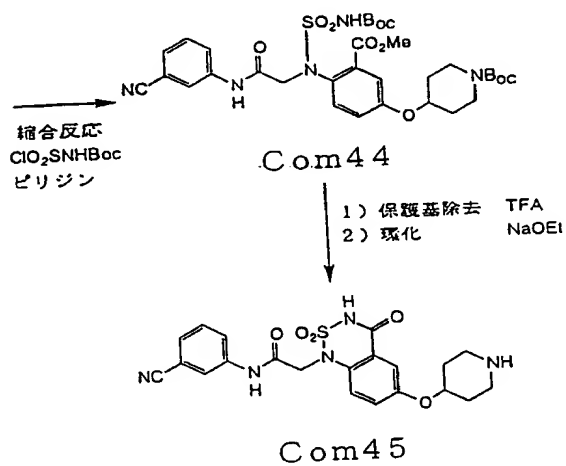
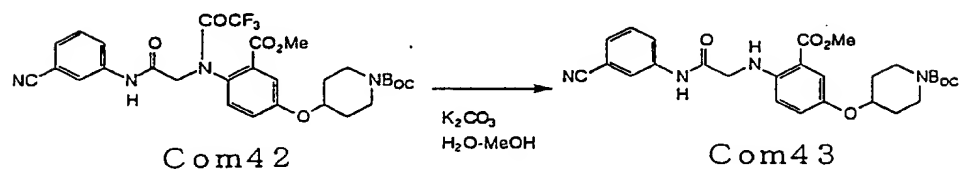
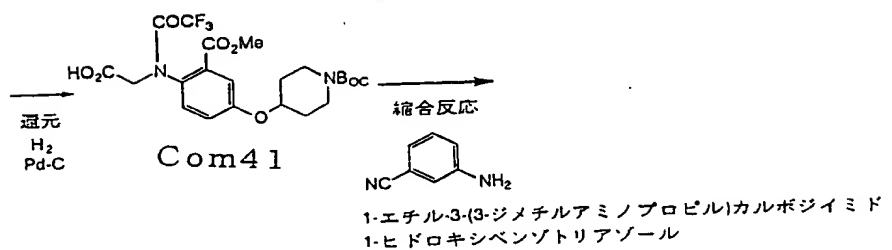
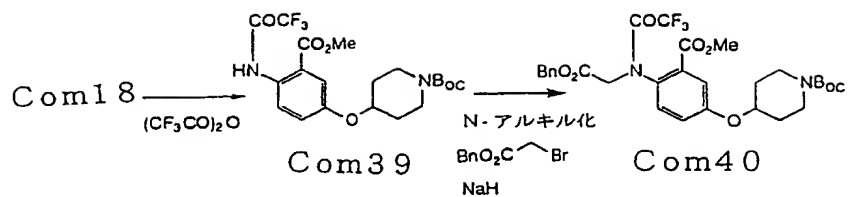
(I)



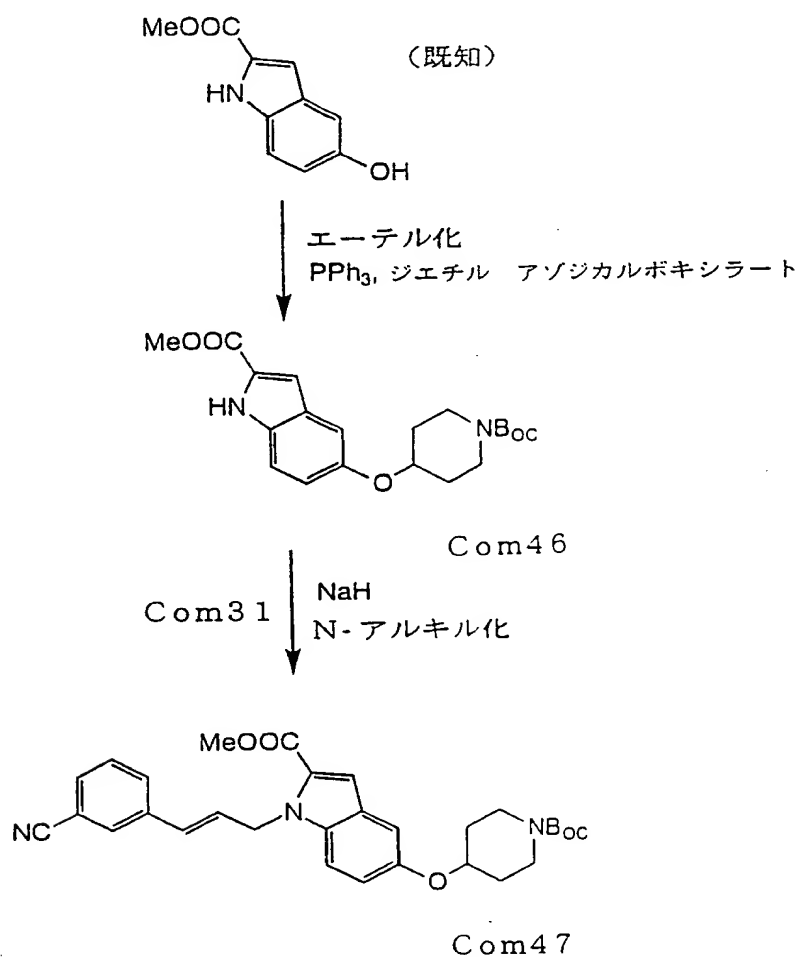
(J)



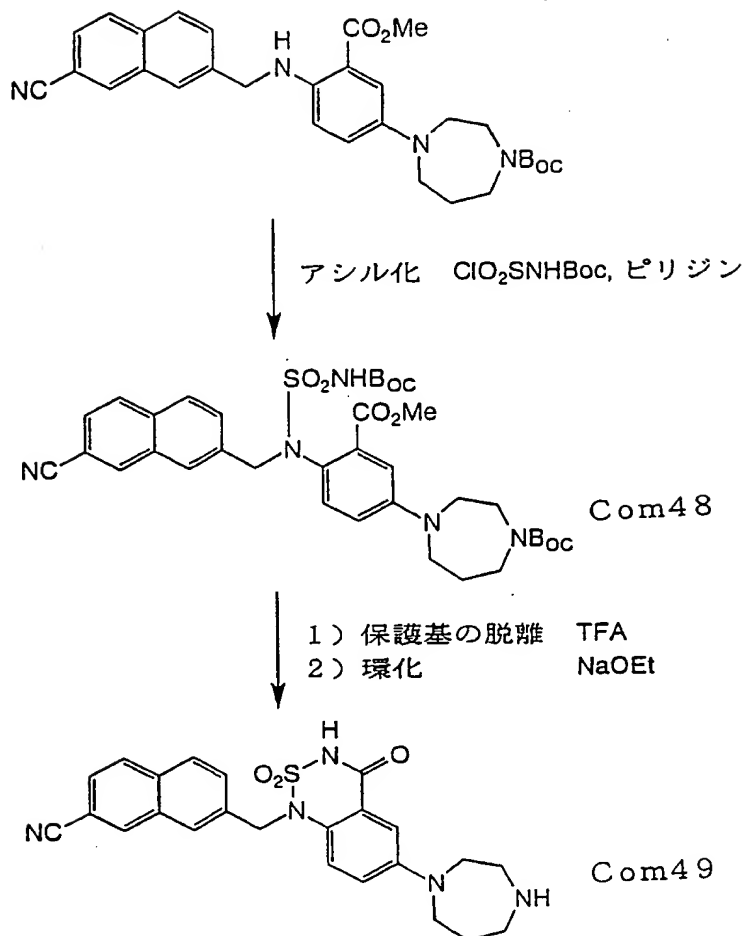
(K)



(L)



(M)



実施例1

1-[(E)-3-(3-シアノフェニル)アリル]-6-(4-ピペリジルオキシ)-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド 450mg をメタノール 20ml に溶解した。この溶液を攪拌下、 -70°C に冷却し、塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を 5°C で 40 時間攪拌した後、留去した。得られた残渣をメタノール 20ml に溶解し、酢酸アンモニウム 397mg を加え、室温で 2 日間攪拌した。この反応液を留去し、得られた残渣をメタノール：水 (1 : 99) を溶出溶媒とする ODS (YMC-GEL ODS-

A 120-230/70) カラムクロマトグラフィーにて精製し、1 N塩酸を少量加えた後、凍結乾燥し、1-[(E)-3-(3-カルバミドイルフェニル)アリル]-6-(4-ピペリジルオキシ)-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド 2塩酸塩 284mgを得た。

実施例2

1-[(E)-3-(3-カルバミドイルフェニル)アリル]-6-(4-ピペリジルオキシ)-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド 2塩酸塩 170mgをメタノール10mlに溶解し、エチルアセトイミデート塩酸塩236mgとトリエチルアミン0.26mlを加え、室温で15時間撹拌した。反応液を留去し、得られた残渣をメタノール:水(5:95)を溶出溶媒とするODS(YMC-GEL ODS-A 120-230/70)カラムクロマトグラフィーにて精製した。1 N塩酸を少量加えた後、凍結乾燥し、1-[(E)-3-(3-カルバミドイルフェニル)アリル]-6-[[1-(1-イミノエチル)-4-ピペリジル]オキシ]-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド 2塩酸塩 175mgを得た。

実施例3

1-[(E)-3-(3-シアノフェニル)-2-メチルアリル]-6-(4-ピペリジルオキシ)-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシド 835mgをクロロホルム10ml及びメタノール10mlの混合液に溶解した。この溶液を撹拌下、-70°Cに冷却し、塩化水素を導入し飽和させた。この反応液を5°Cで22時間撹拌した後、留去した。得られた残渣をメタノール20mlに溶解し、酢酸アンモニウム715mgを加えた後、室温で2日間撹拌した。この反応液を留去して得られた残渣をODS(YMC-GEL ODS-A 120-230/70)カラムクロマトグラフィーにて精製した。1%メタノール水溶液で溶出される画分より、1-[(E)-3-(3-カルバミドイルフェニル)-2-メチルアリル]-6-(4-ピペリジルオキシ)-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキシドの粗精製物を得た。上記の粗精製物388mgをメタノール10mlに溶解し、エチルアセトイミデート塩酸塩526mgとトリエチルアミン0.6mlを加え室温で2日間撹拌した。反応液を留去し、得られた残渣をメタノール:水(3:97)を溶出溶媒とするODS(YMC-GEL ODS-A 120-230/70)カラムクロマトグラフィーにて精製した。1 N塩酸を少量加えた後、凍結乾燥し、1-[(E)-3-(3-カルバ

ミミドイルフェニル) -2-メチルアリル] -6- { [1-(1-イミノエチル) -4-ピペリジル] オキシ} -1H-2, 1, 3-ベンゾチアジアジン-4(3H)-オン 2, 2-ジオキシド 2塩酸塩 274mgを得た。

実施例4 メチル 1-[(7-カルバミミドイル-2-ナフチル) メチル] -6- { [1-(1-イミノエチル) -4-ピペリジル] オキシ} -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1, 3-ベンゾチアジアジン-3-アセタート 2, 2-ジオキシド 2塩酸塩 200mgを、1N塩酸5mlに溶解し、100°Cで3時間攪拌した。反応液を留去して得られた残渣をメタノール:水(15:85)を溶出溶媒とするODS(YMC-GEL ODS-A 120-230/70)カラムクロマトグラフィーにて精製した。1N塩酸を少量加えた後、凍結乾燥し、1-[(7-カルバミミドイル-2-ナフチル) メチル] -6- { [1-(1-イミノエチル) -4-ピペリジル] オキシ} -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1, 3-ベンゾチアジアジン-3-アセティックアシッド 2, 2-ジオキシド 2塩酸塩 124mgを得た。

実施例1と同様にして実施例5の化合物を、実施例2と同様にして実施例6の化合物を、実施例3と同様にして実施例7~21及び実施例24の化合物を、実施例4と同様にして実施例22及び23の化合物を合成した。

以下、表2に参考例の化合物の物理化学的性状を、表3に実施例化合物の物理化学的性状を、表4~6に実施例化合物の構造式を示す。なお、表中及び前出の原料化合物フローチャート中の記号は以下の意味を有する。

Com: 化合物番号、EX: 実施例番号、NMR: 核磁気共鳴スペクトル、MS: 質量分析値、Me: メチル、Et: エチル、Boc: ブトキシカルボニル、Ph: フェニル、Bn: ベンジル

また、表7~9に掲記する化合物は、前記実施例や製造法に記載の方法とほぼ同様にして、或いはそれらに当業者に自明の若干の変法を適用することにより容易に製造することが可能である。

表2

| Com | D A T A |
|-----|--|
| 1 | NMR (CDCl ₃) : δ : 6.75 (1H, dd, J=7.3Hz, 16.1Hz), 7.45 (1H, d, J=16.1Hz), 7.57 (1H, t, J=7.9Hz), 7.73 (1H, dt, J=1.1Hz, 7.9Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 9.75 (1H, d, J=7.3Hz) |
| 2 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.65-1.69 (2H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.05 (2H, d, J=5.0Hz), 6.37 (1H, dt, J=5.0Hz, 16.1Hz), 6.58 (1H, d, J=16.1Hz), 6.65 (1H, d, J=9.1Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.7Hz, 9.1Hz), 7.39 (1H, t, J=7.8Hz), 7.48-7.63 (4H, m) |
| 3 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 3.89-3.92 (5H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 6.33 (1H, d, J=15.9Hz), 6.46 (1H, dt, J=6.9Hz, 15.9Hz), 7.03 (1H, dd, J=3.0Hz, 8.7Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.48-7.55 (3H, m), 8.60 (1H, br) |
| 4 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.45-1.57 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.64-2.75 (2H, m), 2.86-3.60 (2H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=5.0Hz), 6.53 (1H, dt, J=5.0Hz, 16.2Hz), 6.67 (1H, d, J=16.2Hz), 6.90 (1H, d, J=8.7Hz), 7.01 (1H, dd, J=3.1Hz, 8.7Hz), 7.45 (1H, d, J=3.1Hz), 7.50 (1H, t, J=7.8Hz), 7.67 (1H, d, J=7.8Hz), 7.72 (1H, d, J=7.8Hz), 7.87 (1H, s) |
| 5 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.63-1.74 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.42-4.51 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=9.0Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.9Hz, 9.0Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.62-7.69 (2H, m) |
| 6 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.12 (3H, t, J=7.3Hz), 1.59-1.72 (2H, m), 1.92-2.03 (2H, m), 2.23 (2H, q, J=7.3Hz), 2.83-2.92 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 4.40-4.49 (3H, m), 6.50 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=3.0Hz, 8.8Hz), 7.38-7.49 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.67-7.71 (1H, m) |
| 9 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.70-1.83 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.97-3.10 (2H, m), (HCl salt) 3.13-3.25 (2H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.23 (1H, d, J=9.2Hz), 7.28 (1H, d, J=9.2Hz, 3.0Hz), 7.48 (1H, d, J=3.0Hz), 7.65 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 7.97 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.08 (1H, d, J=8.5Hz), 8.51 (1H, s), 8.60-8.80 (2H, m) |
| 11 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.40 (9H, s), 1.45-1.54 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.57-3.66 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.64-4.69 (1H, m), 5.15 (2H, s), 7.36 (1H, dd, J=2.8Hz, 9.2Hz), 7.40 (1H, s), 7.42-7.44 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=1.6Hz, 8.4Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.4Hz), 8.10 (1H, d, J=8.4Hz), 8.56 (1H, s) |
| 12 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.46 (9H, s), 1.63-1.76 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.60-3.73 (2H, m), 3.79-4.10 (2H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=15.8Hz), 5.34 (1H, d, J=15.8Hz), 6.69 (1H, t, J=6.4Hz), 6.99 (1H, dd, J=3.1Hz, 9.1Hz), 7.17 (1H, d, J=9.1Hz), 7.32 (1H, d, J=3.1Hz), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5Hz), 7.66 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86 (1H, d, J=8.5Hz), 8.14 (1H, s) |

表2 (続き)

| | |
|-----|---|
| 1 3 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 1.45 (9H, s), 1.63-1.74 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 3.81 (1H, d, J=14.8Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2Hz), 4.33-4.42 (2H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=17.6Hz), 5.10 (1H, d, J=16.0Hz), 5.45 (1H, d, J=16.0Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, s) |
| 1 4 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.40 (9H, s), 1.45-1.50 (2H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 4.60 (4H, br), 6.46-6.50 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.86 (1H, br), 8.75-8.81 (1H, m) |
| 1 6 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.48 (9H, s), 1.72-1.86 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 3.34-3.46 (2H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.60-4.69 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=2.4Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz). |
| 1 7 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.72-1.87 (2H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 3.33-3.47 (2H, m), 3.63-3.79 (5H, m), 4.00 (2H, s), 4.55-4.66 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=2.9Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.9Hz, 8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz). |
| 1 8 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.46 (9H, s), 1.63-1.75 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.21-3.33 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=8.8Hz), 6.70 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, s) |
| 2 2 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.40 (9H, s), 1.40-2.05 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.40-4.56 (5H, m), 6.55 (1H, dt, J=5.2Hz, 15.6Hz), 6.67 (1H, d, J=15.6Hz), 6.84 (1H, d, J=2.8Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, t, J=8.0Hz), 7.61-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s) |
| 2 3 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.46 (9H, s), 1.63-1.76 (2H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.22-3.37 (2H, m), 3.62-3.73 (2H, m), 4.32-4.41 (1H, m), 4.57-4.62 (4H, m), 6.36 (1H, dt, J=5.4Hz, 15.6Hz), 6.64-6.71 (2H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 7.41 (1H, t, J=7.3Hz), 7.51 (1H, d, J=7.3Hz), 7.57 (1H, d, J=7.3Hz), 7.63 (1H, s) |
| 2 7 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.40 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.05-3.28 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.26 (2H, d, J=6.4Hz), 4.42-4.55 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=16.4Hz), 6.59 (1H, dd, J=6.4Hz, 16.4Hz), 6.75-6.82 (2H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.6Hz), 7.76 (1H, d, J=7.6Hz), 7.94 (1H, s) |
| 2 9 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.67-1.80 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 4.34-4.44 (1H, m), 4.67 (2H, d, J=5.5Hz), 5.20 (2H, s), 6.36 (1H, dt, J=5.5Hz, 16.1Hz), 6.57 (1H, d, J=16.1Hz), 6.73 (1H, d, J=2.5Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.8Hz), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, t, J=7.7Hz), 7.51 (1H, dt, J=1.4Hz, 7.4Hz), 7.57 (1H, dt, J=1.4Hz, 7.4Hz), 7.61 (1H, t, J=1.4Hz) |
| 3 1 | NMR (CDCl ₃) : δ : 4.25 (2H, d, J=6.9Hz), 6.39 (1H, dt, J=6.9Hz, 15.6Hz), 6.66 (1H, d, J=15.6Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.55 (1H, d, J=7.8Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8Hz), 7.66 (1H, s) |

表2 (続き)

| | |
|-----|--|
| 3 4 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.65-1.78 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.27-3.37 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.33-4.41 (1H, m), 6.65-6.76 (3H, m) |
| 3 5 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.27-3.39 (2H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.71 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.33 (1H, dt, J=4.8 Hz, 16.2 Hz), 6.49 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.78 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, s) |
| 3 6 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.66-1.78 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 4.31-4.39 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.27 (1H, dt, J=5.4 Hz, 16.2 Hz), 6.56 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.1 Hz, 8.7 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.49-7.61 (3H, m) |
| 3 8 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.46 (9H, s), 1.63-1.76 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.20-3.32 (2H, m), 3.25 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.64-3.77 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.20-4.29 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=5.1 Hz, 15.9 Hz), 6.47-6.55 (2H, m), 6.60-6.68 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, dt, J=1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.55 (1H, dt, J=1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.60 (1H, t, J=1.5 Hz) |
| 4 5 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.56-1.69 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 4.52 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J=3.0 Hz, 9.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.06 (1H, s), 10.4 (1H, s) |
| 4 7 | NMR (CDCl ₃) : δ : 1.47 (9H, s), 1.74-1.83 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 3.27-3.37 (2H, m), 3.69-3.78 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.41-4.48 (1H, m), 5.37 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.28 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.43 (1H, dt, J=16.2 Hz, 5.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4 Hz, 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45-7.55 (3H, m) |
| 4 9 | NMR (DMSO-d ₆) : δ : 1.68-1.80 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.30-3.48 (4H, m), 5.02 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.9 Hz), 7.46-7.75 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, br) |

表3

| EX | D A T A |
|----|---|
| 1 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.82-1.90 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 4.66 (2H, d, J=5.4Hz), 4.71-4.76 (1H, m), 6.66 (1H, dt, J=5.4Hz, 16.1Hz), 6.72 (1H, d, J=16.1Hz), 7.42 (2H, br), 7.52-7.55 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=7.9Hz), 7.71 (1H, d, J=7.9Hz), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 7.88 (1H, s), 9.15 (2H, br), 9.24 (2H, br), 9.42 (2H, br)</p> <p>MS (m/z) : 456 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 2 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.69-1.81 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.64 (2H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.66 (2H, d, J=5.3Hz), 4.75-4.81 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=5.3Hz, 15.6Hz), 6.74 (1H, d, J=15.6Hz), 7.40 (2H, br), 7.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (1H, d, J=7.9Hz), 7.71-7.75 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.29 (2H, br), 9.40 (2H, br), 9.45 (2H, br)</p> <p>MS (m/z) : 497 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 3 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.72-1.80 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.01-2.09 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.52-3.57 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.82-3.83 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.76-4.79 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.7Hz), 7.39 (1H, dd, J=3.0Hz, 8.7Hz), 7.53 (1H, d, J=3.0Hz), 7.57-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.69-7.71 (1H, m), 8.87 (1H, s), 9.30 (2H, s), 9.41 (1H, s), 9.45 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 511 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 4 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.68-1.81 (2H, m), 1.89-2.04 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.48-3.62 (2H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 4.51 (2H, s), 4.79-4.86 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J=3.6Hz, 9.0Hz), 7.45 (1H, d, J=9.0Hz), 7.51 (1H, d, J=3.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz), 7.86 (1H, dd, J=2.0Hz, 9.2Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 8.14 (1H, d, J=9.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.36 (3H, br), 9.56 (2H, br)</p> <p>MS (m/z) : 579 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 5 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.71-1.82 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=9.2Hz), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, d, J=9.2Hz), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.0Hz), 8.12 (1H, d, J=8.0Hz), 8.41 (1H, s), 8.74 (2H, br), 9.09 (2H, br), 9.43 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 480 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 6 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.63-1.79 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.40-4.80 (4H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 5.23 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=9.2Hz), 7.13 (1H, d, J=9.2Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 8.01 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5Hz), 8.42 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.15 (2H, s), 9.21 (1H, s), 9.45 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 521 (M-2HCl+1)⁺</p> |

表3 (続き)

| | |
|----|--|
| 7 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.67-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.48-3.62 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.78-3.86 (2H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.8Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.3Hz, 8.8Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.3Hz), 7.70 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.41 (3H, br), 9.59 (2H, br)</p> <p>MS (m/z) : 593 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 8 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.63-1.80 (2H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.45-4.00 (6H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 5.10-5.47 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=3.1Hz, 9.2Hz), 7.20 (1H, d, J=3.1Hz), 7.42 (1H, d, J=9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=8.6Hz), 7.80 (1H, d, J=8.6Hz), 7.83 (1H, s), 8.0 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 8.37 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.85 (1H, t, J=6.1Hz), 9.17-9.36 (3H, m), 9.50 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 499 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 9 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.78 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.40-3.08 (2H, m), 3.64-3.78 (2H, m), 4.12 (1H, d, J=15.2Hz), 4.13-4.21 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=15.2Hz), 4.43 (1H, d, J=17.2Hz), 4.50 (1H, d, J=17.3Hz), 4.65-4.73 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=16.8Hz), 5.50 (1H, d, J=16.8Hz), 7.13 (1H, dd, J=3.2Hz, 9.2Hz), 7.16 (1H, d, J=3.2Hz), 7.43 (1H, d, J=9.2Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 7.93 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, s), 8.69 (1H, br), 9.16 (2H, s), 9.22 (1H, s), 9.47 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 585 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 10 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.67-1.82 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.50-3.57 (2H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 4.63 (2H, br), 4.74-4.80 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=4.8Hz, 16.2Hz), 6.57 (1H, d, J=16.2Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=9.3Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.84 (1H, br), 8.92 (1H, br), 9.31 (2H, br), 9.44 (2H, br), 9.47 (2H, br)</p> <p>MS (m/z) : 475 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 11 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.61-1.78 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.42-3.57 (2H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 4.51-4.60 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5Hz), 8.44 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.15-9.30 (3H, m), 9.48 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 456 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 12 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.63-1.79 (2H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.46-3.60 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=7.6Hz), 4.54 (2H, d, J=5.3Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 6.60 (1H, d, t, J=5.3Hz, 16.1Hz), 6.73 (1H, d, J=16.1Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=9.1Hz), 7.56 (1H, t, J=7.6Hz), 7.67-7.82 (3H, m), 7.90 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.20 (2H, s), 9.32 (1H, s), 9.43 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 483 (M-2HCl+1)⁺</p> |

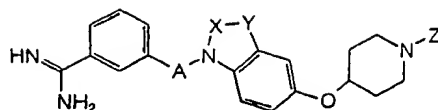
表3 (続き)

| | |
|-----|---|
| 1 3 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.63-1.81 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.44-3.60 (2H, m), 3.66-3.88 (2H, m), 4.58-4.65 (5H, m), 6.58 (1H, dt, J=5.4Hz, 16.1Hz), 6.77 (1H, d, J=16.1Hz), 6.89 (1H, d, J=2.5Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.5Hz, 9.2Hz), 7.02 (1H, d, J=9.2Hz), 7.57 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72 (1H, d, J=7.8Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.27 (2H, s), 9.39 (1H, s), 9.45 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 497 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 1 4 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.62-1.80 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.85-2.96 (2H, m), 3.14-3.23 (2H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.61-3.87 (2H, m), 4.29 (2H, d, J=6.4Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=15.7Hz), 6.66 (1H, dt, J=6.4Hz, 15.7Hz), 6.79-6.80 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8Hz), 7.64 (1H, t, J=6.8Hz), 7.71 (1H, d, J=7.8Hz), 7.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.25 (2H, s), 9.36 (1H, s), 9.45 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 497 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 1 5 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.64-1.81 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.61 (2H, m), 3.66-3.86 (2H, m), 4.58-4.70 (3H, m), 5.28 (2H, s), 6.56 (1H, dt, J=5.4Hz, 16.1Hz), 6.67 (1H, d, J=16.1Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.8Hz), 7.01 (1H, d, J=2.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8Hz), 7.70 (1H, d, J=7.8Hz), 7.77 (1H, d, J=7.8Hz), 7.90 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.22 (2H, s), 9.35 (1H, s), 9.40 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 448 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 1 6 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.64-1.79 (2H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.3Hz), 2.90 (2H, t, J=7.3Hz), 3.46-3.62 (2H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.59-4.66 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=2.9Hz, 8.8Hz), 6.95 (1H, d, J=2.9Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 7.68 (1H, d, J=7.8Hz), 7.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.26 (2H, s), 9.38 (1H, s), 9.42 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 446 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 1 7 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.64-1.80 (2H, m), 1.90-2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.07-3.64 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.66-3.76 (1H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 4.48 (2H, d, J=4.8Hz), 4.55-4.62 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=5.9Hz, 16.2Hz), 6.68 (1H, d, J=16.2Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, t, J=7.8Hz), 7.70 (1H, d, J=7.8Hz), 7.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.91 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.26-9.42 (5H, m)</p> <p>MS (m/z) : 432 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 1 8 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.95-2.06 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6.4Hz), 3.37 (2H, t, J=5.5Hz), 3.50-3.55 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=6.1Hz), 4.53-4.60 (1H, m), 6.60 (1H, dt, J=6.1Hz, 15.9Hz), 6.75-6.76 (3H, m), 7.00-7.01 (1H, m), 7.56 (1H, t, J=7.9Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.97 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.41 (3H, s), 9.48 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 432 (M-3HCl+1)⁺</p> |

表3 (続き)

| | |
|----|--|
| 19 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ: 1.70-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.62 (2H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 4.84 (2H, s), 7.38-7.42 (2H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.07 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.15 (2H, br), 9.33 (1H, br), 9.37 (3H, br)</p> <p>MS (m/z) : 514 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 20 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ: 1.70-1.84 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.50-3.64 (2H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 5.41 (2H, d, J=5.4Hz), 6.46 (1H, d, J=16.1Hz), 6.63 (1H, dt, J=16.1Hz, 5.4Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.5Hz, 9.2Hz), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=2.5Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8Hz), 7.60 (1H, d, J=9.2Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.31 (2H, s), 9.41 (2H, s), 9.46 (1H, s)</p> <p>MS (m/z) : 474 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 21 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ: 1.13 (3H, t, J=8.0Hz), 1.72-1.81 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.25 (2H, q, J=8.0Hz), 2.32 (3H, s), 3.52-3.57 (1H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.78-4.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=9.0Hz), 7.46 (1H, dd, J=3.0Hz, 9.0Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz), 8.93 (1H, s), 9.36 (2H, s), 9.46 (1H, s), 9.50 (2H, s)</p> <p>MS (m/z) : 525 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 22 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ: 1.60-1.75 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.43-3.56 (2H, m), 3.62-3.80 (2H, m), 3.91 (1H, d, J=15.2Hz), 4.19-4.32 (3H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=16.2Hz), 5.56 (1H, d, J=16.2Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.8Hz, 9.2Hz), 7.17 (1H, d, J=2.8Hz), 7.46 (1H, d, J=9.2Hz), 7.61 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, d, J=8.4Hz), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.4Hz), 8.28 (1H, s), 8.60-8.90 (1H, br), 9.15-9.50 (2H, br),</p> <p>MS (m/z) : 557 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 23 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ: 1.70-1.84 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.48-3.64 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.82-3.89 (1H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 5.41 (2H, d, J=5.4Hz), 6.42 (1H, d, J=15.7Hz), 6.63 (1H, dt, J=15.7Hz, 5.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, 9.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=2.0Hz), 7.50-7.58 (2H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.30 (2H, s), 9.41 (2H, m), 9.45 (1H, s), 12.83-13.09 (1H, br)</p> <p>MS (m/z) : 460 (M-2HCl+1)⁺</p> |
| 24 | <p>NMR (DMSO-d₆) : δ: 1.80-1.85 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.23 (1H, s), 3.50-3.68 (4H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 5.21 (2H, s), 7.14-7.22 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.6Hz, 8.6Hz), 7.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.97 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=3.3Hz, 8.6Hz), 8.13 (1H, dd, J=3.3Hz, 8.6Hz), 8.50 (1H, s), 8.80 (0.6H, s), 8.92 (0.4H, s), 9.47 (3H, br), 9.64 (2H, br)</p> <p>MS (m/z) : 520 (M-2HCl+1)⁺</p> |

表 4

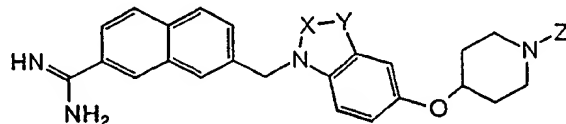


| EX | A | X | Y | Z |
|-----|---|------------------------|--|------------------------------------|
| 1 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CO}-$ | H |
| 2 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CO}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 3 | $-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CO}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 0 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{CO}-$ | $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 2 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 3 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NMe}-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 4 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 5 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{CO}-\text{O}-$ | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 6 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{CO}-$ | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 7 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | $-\text{CO}-$ | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 8 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | - | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 1 9 | $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CO}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 2 0 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | - | $-\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})=\text{CH}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 2 1 | $-\text{CH}=\text{C}(\text{Et})-\text{CH}_2-$ | $-\text{SO}_2-$ | $-\text{NH}-\text{CO}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |
| 2 3 | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ | - | $-\text{C}(\text{CO}_2\text{H})=\text{CH}-$ | $-\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ |

表 5

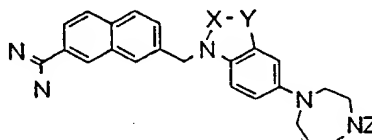
| EX | |
|-----|--|
| 2 4 | |

表6



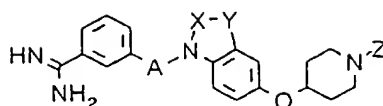
| EX | X | Y | Z |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 4 | -SO ₂ - | -N(CH ₂ COOH)-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| 5 | -SO ₂ - | -NH-CO- | H |
| 6 | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| 7 | -SO ₂ - | -N(CH ₂ COOMe)-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| 8 | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| 9 | -CO- | -CH ₂ -N(CH ₂ COOEt)-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| 1 1 | -CO- | -CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| 2 2 | -CO- | -CH ₂ -N(CH ₂ COOH)-CO- | -C(NH)-CH ₃ |

表7



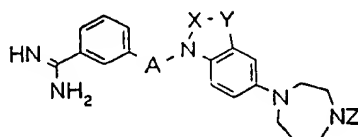
| Com | X | Y | Z |
|-----|--------------------|--------------------------|------------------------|
| A-1 | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | H |
| A-2 | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-3 | -SO ₂ - | -NH-CO- | H |
| A-4 | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-5 | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ - | H |
| A-6 | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |

表8



| Com | A | X | Y | Z |
|-----|--|--------------------|----------|------------------------|
| A-7 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NMe-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-8 | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-9 | -O-CH ₂ -CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |

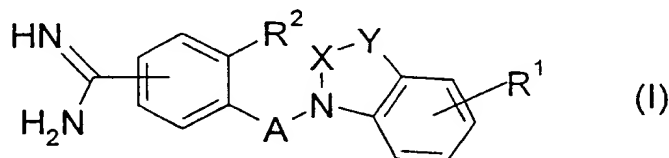
表9



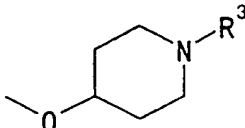
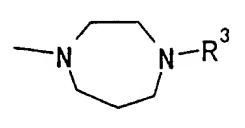
| Com | A | X | Y | Z |
|------|-----------------------------|--------------------|--|------------------------|
| A-10 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-11 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | H |
| A-12 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NMe-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-13 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| A-14 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ - | H |
| A-15 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ -CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| A-16 | -CH=CH-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NMe-CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| A-17 | -CH=CH-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ -CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| A-18 | -CH=CH-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ -CH ₂ - | H |
| A-19 | -CH=CH-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| A-20 | -CH=CH-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ - | H |
| A-21 | -CH=CH-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-22 | -CH=CH-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | H |
| A-23 | -CH=C(Me)-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-24 | -NH-CO-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-25 | -NH-CO-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CO- | H |
| A-26 | -NH-CO-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ - | -C(NH)-CH ₃ |
| A-27 | -NH-CO-CH ₂ - | -SO ₂ - | -NH-CH ₂ - | H |
| A-28 | -NH-CO-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | -C(NH)-CH ₃ |
| A-29 | -NH-CO-CH ₂ - | -CO- | -CH ₂ -NH-CO- | H |

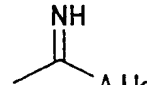
請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩。



(但し、上記式中の各記号は、夫々下記の意味を有する。

R^1 : 式  又は  で示される基、

R^3 : 水素原子又は式  で示される基、

Alk : 低級アルキル、

A : 式 $-CH=CR^4-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-NR^5-CO-CH_2-$

又は $-O-CH_2-CH_2-$ で示される基、

X : 結合、式 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 又は $-SO_2-$ で示される基、

Y : 低級アルキレン、式 $-NR^6-CO-$ 、 $-CH_2-NR^6-CO-$ 、 $-NR^6-$ 低級アルキレン 又は $-CR^7=CH-$ で示される基、

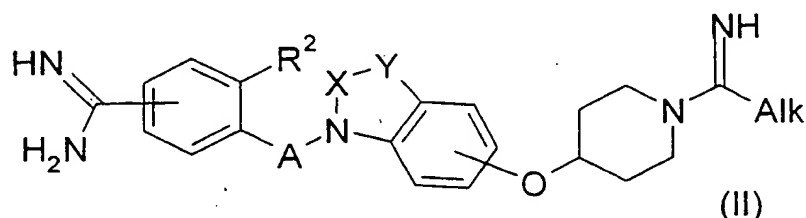
R^2 、 R^4 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル、又は一体となって $-CH=CH-$ を形成、

R^5 : 水素原子又は低級アルキル、

R^6 : 水素原子又はカルボキシル若しくは低級アルキル $-O-CO-$ で置換されていてもよい低級アルキル、

R^7 : 水素原子、カルボキシル又は低級アルキル $-O-CO-$

2. 下記一般式 (II) で示される請求の範囲 1 記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩。



(但し、上記式中の各記号は、夫々下記の意味を有する。

Alk : 低級アルキル、

A : 式 $\text{—CH=CR}^4\text{—CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ 、 $\text{—NR}^5\text{—CO—CH}_2\text{—}$

又は $\text{—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ で示される基、

X : 結合、式 —CO— 、 —CO—O— 又は $\text{—SO}_2\text{—}$ で示される基、

Y : 低級アルキレン、式 $\text{—NR}^6\text{—CO—}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—NR}^6\text{—CO—}$ 、 $\text{—NR}^6\text{—低級アルキレン—}$ 又は $\text{—CR}^7\text{=CH—}$ で示される基、

R^2 、 R^4 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル、

R^5 : 水素原子又は低級アルキル、

R^6 : 水素原子又はカルボキシル若しくは低級アルキル —O—CO— で置換されていてもよい低級アルキル、

R^7 : 水素原子、カルボキシル又は低級アルキル —O—CO—)

3. X が $\text{—SO}_2\text{—}$ であり、Y が $\text{—NR}^6\text{—CO—}$ である、請求の範囲 2 記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩。

4. 1-[(E)-3-(3-カルバミミドイルフェニル)アリル]-6-{[1-(1-イミノエチル)-4-ピペリジル]オキシ}-1H-2,1,3-ベンゾチアジン-4(3H)-オン 2,2-ジオキソド、1-[[E]-3-(3-カルバミミドイルフェニル)-2-メチルアリル]-6-{[1-(1-イミノエチル)-4-ピペリジル]オキシ}-1H-2,1,

3-ベンゾチアジアジン-4 (3H) -オン 2, 2-ジオキシド、1- [(7-カルバミミドイル-2-ナフチル) メチル] -6- { [1- (1-イミノエチル) -4-ピペリジル] オキシ} -1H-2, 1, 3-ベンゾチアジアジン-4 (3H) -オン 2, 2-ジオキシド、3- [(E) -3- (6- { [1- (1-イミノエチル) -4-ピペリジル] オキシ} -2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-1-イル) プロプ-1-エン-1-イル] ベンゼンカルボキシイミダミド、1- { [(3-カルバミミドイルフェニル) カルバモイル] メチル} -6- { [1- (1-イミノエチル) -4-ピペリジル] オキシ} -1H-2, 1, 3-ベンゾチアジアジン-4 (3H) -オン 2, 2-ジオキシドから選択されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩。

5. 請求項1に記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

6. 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項5に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00276

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ C07D417/12, C07D417/04, C07D401/12, C07D401/04, C07D243/12, A61K31/445, A61K31/54, A61K31/47 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|---|--|--|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ C07D417/12, C07D417/04, C07D401/12, C07D401/04, C07D243/12, A61K31/445, A61K31/54, A61K31/47 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO, 96/16940, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 6 June, 1996 (06. 06. 96), Refer to all reference & EP, 798925, A1 & US, 5869501, A | 1-6 |
| P | WO, 98/03202, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 January, 1998 (29. 01. 98) (Family: none) | 1-6 |
| P | WO, 98/26803, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 June, 1998 (25. 06. 98) & JP, 10-231254, A | 1-6 |
| E | WO, 99/05124, A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 4 February, 1999 (04. 02. 99) (Family: none) | 1-6 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 19 April, 1999 (19. 04. 99) | | Date of mailing of the international search report 27 April, 1999 (27. 04. 99) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00276

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D 417/12, C07D417/04, C07D401/12,
C07D401/04, C07D 243/12, A61K 31/445,
A61K31/54 A61K 31/47,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D 417/12, C07D417/04, C07D401/12,
C07D401/04, C07D 243/12, A61K 31/445,
A61K31/54 A61K 31/47,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | WO, 96/16940, A1 (山之内製薬株式会社) 6.6月.1996 (06.06.96) 全文献参照。 & EP, 798925, A1 & US, 5869501, A | 1-6 |
| P | WO, 98/03202, A1 (山之内製薬株式会社) 29.1月.1998 (29.01.98) ファミリーなし | 1-6 |
| P | WO, 98/26803, A1 (山之内製薬株式会社) 25.6月.1998 (25.06.98) & JP, 10-231254, A | 1-6 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.99

国際調査報告の発送日

27.04.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一



4 P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| E | WO, 99/05124, A1 (山之内製薬株式会社) 4.2月.1999 (04.02.99) (ファミリーなし) | 1-6 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)